

Монотерапия моэксом продемонстрировала хороший антигипертензивный эффект у пациенток с мягкой АГ и позволила добиться у большинства из них стабилизации АД на целевом уровне. Терапия хорошо переносилась. Снижение АД сопровождалось уменьшением выраженности симптомов, обычно относимых к КС (головные боли, головокружения, приливы крови к лицу), которые, однако, на самом деле у многих женщин обусловлены АГ. Устранение этих симптомов привело к достоверному улучшению самочувствия, снижению уровня тревожности и улучшению настроения (несмотря на отсутствие у моэксиприла собственного противотревожного и антидепрессивного действия). Очень важным является отмеченное на фоне терапии в течение 12 мес моэксиприлом достоверное антиостеопеническое действие.

Уменьшение выраженности климактерического симптомокомплекса на фоне терапии моэксиприлом, в том числе его способность противодействовать развитию постменопаузального остеопороза, позволяет значительно улучшить лечение АГ у женщин, страдающих КС, особенно при невозможности применения у них заместительной гормональной терапии.

Литература

- 1 Cella M, Oakley Overview. Eds H.Franz, Messerli, F.C. Aepfelbach. *Hypertension in Postmenopausal Women*. Marsel Dekker Inc New York 1996, 1–11
- 2 Harrison-Bernard LM, Ray J. *Postmenopausal hypertension*. *Curr Hypertens Rep* Apr 2000, 2(2) 202–7
- 3 Cohen E, Wheat ME, Suiderski DM, Charney P. *Hypertension in women*. Eds J.H.Laragh, B.M.Brenner. *Hypertension Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Second edition (Raven Press Ltd) 1995, P 159–69
- 4 Fisman EZ, Tenenbaum A, Pines A. *Systemic hypertension in postmenopausal women a clinical approach*. *Curr Hypertens Rep* Dec 2002, 4(6) 464–70
- 5 Сидоренко БА, Сопалева ЮВ. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента моэксиприл в лечении артериальной гипертензии у женщин в период после менопаузы. *Кардиология* 1997, 6: 87–92
- 6 Кобалева ЖД, Морылева ОН, Котовская ЮВ, Моисеев ВС. Артериальная гипертензия после менопаузы: лечение ингибитором АПФ моэксиприлом. *Клин фармакол и тер* 1997, 6(4) 69–74
- 7 Добротворская ТЕ, Мазур НА. Артериальная гипертензия у больных после наступления менопаузы и ее лечение. *Московский медицинский журнал*, 1997, 4: 38–40
- 8 Hatton K, Stimpel M, Chambers T. The effect of angiotensin 1 and bradykinin in the presence and absence of moexipril, and angiotensin 2 on osteoclast formation and activity. Submitted for publication
- 9 Stimpel M. *Hypertension after Menopause*, 1997, 85–91
- 10 Рожинская ЛЯ. Системный остеопороз. М. Крон-пресс, 1996

β-Адреноблокаторы при артериальной гипертензии: взгляд третьего тысячелетия

А.О. Конради, Э.Р. Бернгардт, Е.Н. Смирнова
НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова МЗ и СР РФ
Институт сердечно-сосудистых заболеваний СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Резюме. В статье приводятся литературные и собственные данные о роли β-блокаторов в лечении артериальной гипертензии, отрицательных метаболических эффектах и путях их преодоления. Продemonстрированы преимущества небиволола в лечении артериальной гипертензии. Приведены данные исследования SENIORS, касающиеся позитивных эффектов небиволола в лечении пожилых больных с сердечной недостаточностью.

β-adrenoblockers in essential hypertension: Overview of the third millenium

A.O. Konradi, E.R. Berngardt, Ye.N. Smirnova

Summary. The paper presents the data available in the literature and the authors' findings on the role of β-blockers in the treatment of arterial hypertension, on negative metabolic effects, and ways of their overcome. The advantages of nebivolol in the treatment of essential hypertension are demonstrated. The data of the SENIORS study on the beneficial effects in the treatment of elderly patients with heart failure are given.

Введение

Начиная с 60-х годов прошлого столетия в течение 40 лет происходит постоянное совершенствование β-адреноблокаторов, создание препаратов с новыми свойствами. Направления, по которым шло развитие данной группы препаратов, в основном сводятся к повышению селективности в отношении β₁-рецепторов, пролонгирование эффекта, придание препаратам дополнительных эффектов, направленных прежде всего на вазодилаторную активность и нивелирование отрицательных метаболических свойств. Кроме этого, β-блокаторы по-прежнему являются препаратами, активно изучающимися в клинических исследованиях, и показания к их применению все более расширяются.

Применительно к артериальной гипертензии (АГ) широкое использование β-блокаторов началось позднее, чем при ишемической болезни сердца (ИБС). Тем не менее сегодня β-блокаторы – один из основных классов антигипертензивных препаратов и, более того, с точки зрения влияния на жесткие конечные точки наряду с диуретиками они являются наиболее изученными препаратами с доказанными протективными свойствами [1]. При этом в настоящее время становится все более очевидным, что различные препараты данного класса могут оказывать принципиально разнонаправленные эффекты на ряд параметров, в частности на метаболизм углеводов и липидов, а также на некоторые гемодинамические

показатели [2, 3], что в конечном итоге может выражаться в неоднозначном воздействии и на частоту сердечно-сосудистых осложнений. Исследования последних лет позволили по крайней мере усомниться в целесообразности столь широкого применения относительно старых препаратов этого класса, в частности атенолола [4], и, наоборот, получить ряд новых данных о преимуществах применения новых препаратов, обладающих дополнительными органопротективными эффектами. Одним из самых перспективных сегодня препаратов является небиволол, который наряду с максимальной высокой кардиоселективностью обладает способностью стимулировать высвобождение оксида азота и, тем самым, вызывать все эффекты, опосредованные улучшением функционирования сосудистого эндотелия.

Клинические преимущества фармакологического воздействия на функцию эндотелия

Дисфункция эндотелия является инициирующим фактором атеросклероза и поддержания высокого артериального давления (АД) [5]. Любая терапия, направленная на улучшение функции эндотелия, теоретически должна сопровождаться позитивными клиническими эффектами – антипролиферативным, антиатеросклеротическим, противовоспалительным, антитромботическим и др. Большинство лекарственных препара-

тов, способных позитивно повлиять на функцию эндотелия, свой эффект опосредуют через ингибирование деградации оксида азота (NO), в основном за счет антиоксидантных свойств [6]. Специфическая прямая стимуляция продукции NO доказана лишь для аргинина – непосредственного субстрата синтеза NO и небиволола, молекула которого обладает уникальными свойствами воздействия на путь образования NO из L-аргинина, что делает этот препарат чрезвычайно привлекательным с точки зрения использования во всех ситуациях, когда требуется β -блокада и имеется эндотелиальная дисфункция.

При артериальной гипертензии вазодилаторные свойства препарата дают ему существенные преимущества в отношении влияния на ремоделирование сердечно-сосудистой системы, обеспечивают отсутствие отрицательных метаболических эффектов, оптимальный профиль переносимости. Вазодилаторный эффект препарата имеет существенное клиническое значение не только с позиций нивелирования побочных эффектов лечения, свойственных β -блокаторам, но и с точки зрения возможного улучшения коронарного резерва сердца за счет вазодилатации. Недавно [7] было показано, что у больных АГ в отсутствие ИБС 4-недельное назначение небиволола приводит к существенному увеличению коронарного резерва за счет расширения коронарных артерий, несмотря на уменьшение потребления кислорода миокардом.

Отрицательные метаболические эффекты β -блокаторов и пути их преодоления

Известно, что терапия АГ β -блокаторами снижает сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость [1]. Тем не менее данные метаанализов показали, что уменьшение риска развития ИБС в группах пациентов с АГ, принимавших в качестве антигипертензивных препаратов β -блокаторы или диуретики, оказалось значительно меньше, чем ожидалось [8]. Предполагают, что данное несоответствие обусловлено негативными метаболическими эффектами β -блокаторов, такими как уменьшение чувствительности к инсулину, повышение уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, повышение массы тела, увеличение риска развития диабета [9–11]. Сегодня с целью преодоления отрицательных метаболических эффектов β -блокаторов создаются препараты нового поколения, к которым относится небиволол, сочетающий максимально высокую кардиоселективность и вазодилатирующий эффект, опосредованный модуляцией синтеза NO эндотелиальными клетками.

По данным ряда клинических исследований, небиволол не только не обладает отрицательным воздействием на показатели углеводного и липидного обмена, но даже способен улучшить ряд метаболических параметров [12]. Результаты собственных исследований, полученных в рамках открытого контролируемого рандомизированного исследования небиволола и надолола у больных метаболическим синдромом (МС), продемонстрировали, что при длительной терапии небиволол способствует снижению инсулинемии у больных МС и улучшает толерантность к глюкозе [13]. Этот эффект, по-видимому, связан с вазодилаторным эффектом препарата и его способностью воздействовать на выработку NO, тогда как отсутствие негативных эффектов на липидный обмен в основном объясняется высокой селективностью препарата. Кроме этого, было показано, что терапия небивололом сопровождалась некоторым уменьшением коэффициента атерогенности (с $3,5 \pm 0,6$ до $3,3 \pm 0,7$, $p < 0,05$) у больных с МС, тогда как при лечении надололом отмечено нарастание уровня триглицеридов на 24% и увеличение коэффициента атерогенности. Однако и последний эффект может быть отчасти связан с улучшением состояния периферического кровотока и эндотелиальной функции.

β -Блокаторы у пожилых

Традиционно считалось, что β -адреноблокаторы менее эффективны у пожилых пациентов, прежде всего с позиций антигипертензивного эффекта, однако это представление сложилось на основании применения неселективных препаратов. В 2001 г. был проведен метаанализ исследований, в которых отдельно анализировали больных старше 60 лет [14], получавших β -блокаторы. В число анализируемых исследований вошли в первую очередь STOP-hypertension и STOP-2, а также исследования SHEP, MRC и NORDIL. К сожалению, ни в одном из этих исследований не оценивалась монотерапия β -блокаторами как таковая. Авторы анализа пришли к выводу о том, что по крайней мере в комбинации с диуретиками β -блокаторы в равной степени эффективны в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с ингибиторами АПФ и антагонистами кальция у пожилых.

Применение небиволола у пожилых пациентов может иметь целый ряд преимуществ, связанных опять же с вазодилаторными свойствами. Возраст сам по себе является фактором, способствующим эндотелиальной дисфункции, что делает терапию, направленную на восстановление функции эндотелия, патогенетически обоснованной. Вторым важным аспектом является оптимальный профиль переносимости препарата.

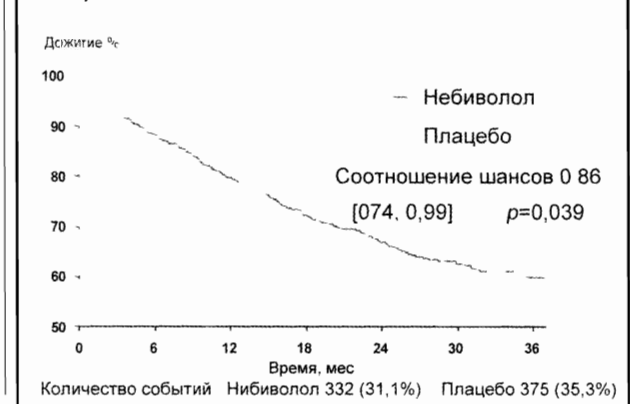
Новые клинические исследования с применением небиволола. Исследование SENIORS – расширение показаний к применению

В настоящее время небиволол является одним из самых активно изучаемых β -блокаторов. Наиболее выдающимся клиническим исследованием последних лет стало исследование SENIORS [15]. Данное исследование, с одной стороны, является закономерным продолжением серии исследований, посвященных эффективности β -блокаторов у больных с сердечной недостаточностью. С другой стороны, по своему дизайну, задачам, длительности наблюдения и параметрам исследуемой выборки оно является уникальным и его данные не могут быть просто сопоставлены с данными других клинических трайлов. SENIORS – это двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах небиволола в сравнении с плацебо у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью, получающих оптимальную стандартную терапию.

Первой отличительной особенностью исследования явились сами критерии включения – пациенты старше 70 лет с фракцией выброса менее 35%. Вторая особенность – большая длительность наблюдения. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила более 20 мес, что превосходит такие исследования, как COPERNICUS [14].

Всего анализу были подвергнуты 2128 пациентов, из которых 1067 получали небиволол и 1061 – плацебо.

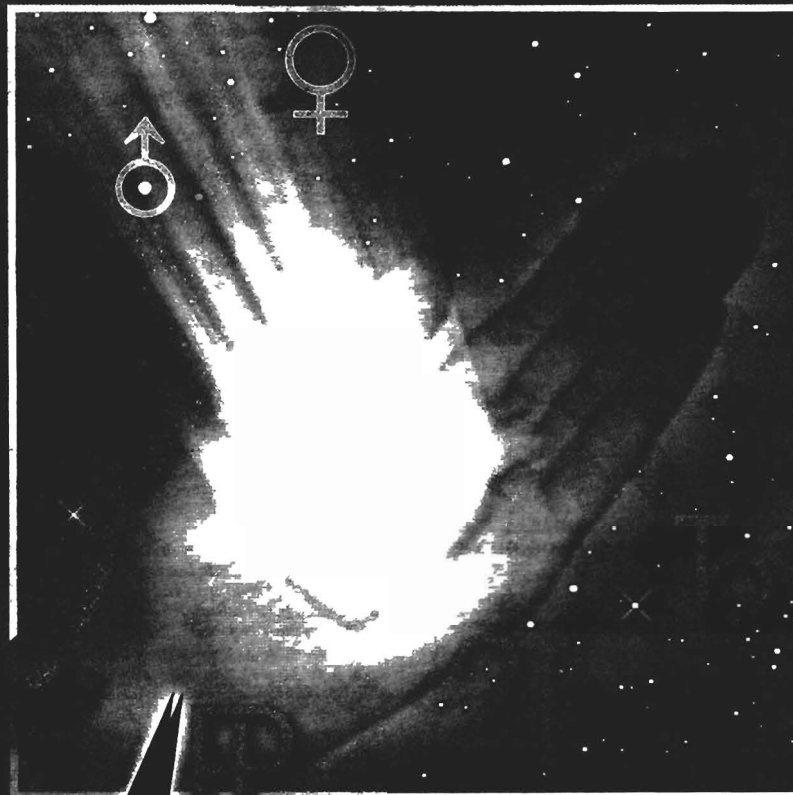
Рис. 1. Общая смертность и госпитализация (первичная точка).



Ваш сердечный друг!

Небилет®

Небиволол: таблетки 5 мг № 14



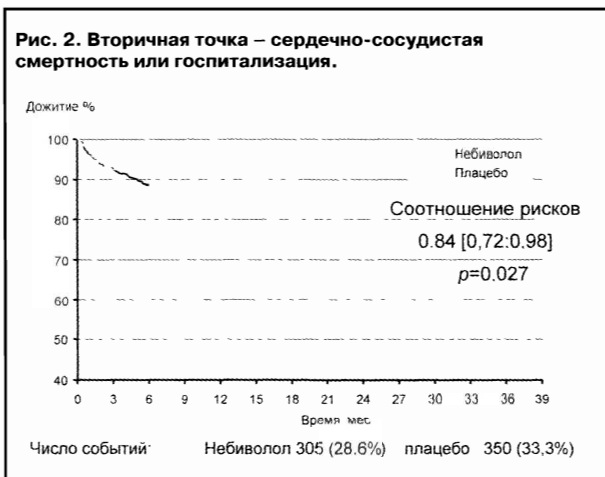
Препарат комбинированного действия: модулятор синтеза оксида азота и суперселективный β_1 -адреноблокатор

Максимум эффективности

при лечении артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Москва, ул. Шаболовка, дом 31, стр Б Тел (095) 785-01-00, факс: (095) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>



Основными первичным конечными точками были смерть и госпитализация по поводу сердечно-сосудистой патологии. Среди пациентов 652 (61%) в первой и 660 (62%) во второй группе страдали АГ. Подавляющее большинство пациентов в качестве сопутствующей терапии получали диуретики и ингибиторы АПФ, а также антагонисты альдостерона (28%), антиаритмики, статины, аспирин (42%), антикоагулянты и блокаторы кальциевых каналов. Средняя доза препарата составила 7,7 и 8,5 мг соответственно.

Доля умерших пациентов составила 15,8 и 18,1% соответственно ($p=0,21$). При этом доля смертей, которые могли быть расценены как внезапные, была 36% в группе небиволола и 48% в группе плацебо. Доля госпитализированных больных составила 24 и 26% соответственно. При этом суммарно первичная конечная точка (общая смертность и госпитализация) достоверно была меньше в группе активной терапии – 31,1 и 35,5% соответственно; $p=0,039$ (рис. 1). Достоверное снижение риска было получено и для такой вторичной точки, как комбинация сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций (рис. 2).

Чрезвычайно важные данные были получены в отношении переносимости лечения. Небиволол оказался сопоставим по переносимости с плацебо по всем побочным эффектам, за исключением ожидаемого от терапии β -блокатором – брадикардии (18 случаев против 4 в группе плацебо).

В целом исследование показало преимущества терапии небивололом у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью, что наблюдается, начиная с 6 мес терапии. Данная терапия хорошо переносится, и большинство пациентов могут получать дозу 10 мг небиволола в сутки. Результаты исследования свидетельствуют о воз-

можности успешной терапии небивололом у данной группы пациентов. С учетом того, что большинство больных в данном исследовании страдали АГ, можно интерпретировать его результаты также и как успех применения небиволола в комбинированной терапии у пожилых больных с АГ и сердечной недостаточностью. В целом, если сегодня показания для применения небиволола в качестве терапии хронической сердечной недостаточности еще четко не сформулированы, то наличие АГ с сопутствующей сердечной недостаточностью можно считать достаточным основанием для назначения данного препарата с позиций доказательной медицины.

Литература

1. MacMahon NB, Cauman S. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *BPLTCT. Lancet* 2004;345:1076–78.
2. Pollare T, Litbell H, Selinus I et al. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *Br Med J* 1989;298:1152–7.
3. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M et al. Differential effect of chronic treatment with two betablocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996;14:489–94.
4. Garlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684–9.
5. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323:22–7.
6. Lyons D, Webster J, Benjamin N. The effect of antihypertensive therapy on responsiveness to local intra-arterial N-Monomethyl-L-Arginin in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1994;12:1047–52.
7. Galdieri M, Cicala S, D'Errico A et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary artery disease. *J Hypertens* 2004;22:2201–9.
8. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279:1903–7.
9. Rabkin SW. Mechanisms of action of adrenergic receptor blockers on lipids during antihypertensive drug treatment. *J Clin Pharmacol* 1993;33:286–91.
10. Reneland R, Alvarez E, Andersson PE et al. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril. *J Hum Hypertens* 2000;14(3):175–80.
11. Messerli F, Grossman E, Leonetti G. Antihypertensive therapy and new onset diabetes. *J Hypertens* 2004;22:1845–7.
12. Broeders MA, Doevendans PA, Bekkers BC et al. Nebivolol: a third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta (2)- adrenergic receptor-mediated nitric oxide production. *Circulation* 2000;102 (Suppl.6):677–84.
13. Бернгардт ЭР., Конради АО., Смирнова ЕВ., Панов АВ. Влияние β -адреноблокаторов с вазодилатирующими и без вазодилатирующих свойств на показатели липидного, углеводного обмена и инсулинорезистентность. Открытое рандомизированное сравнительное исследование терапии небивололом и надололом больных гипертонической болезнью и избыточной массой тела. *Артериальн. гипертензия*. 2001;9:78–85.
14. Wink K. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *J Clin Basic Cardiol* 2001;4:235–8.
15. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS et al. Randomized trial to determine the effect of Nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–25.